Monsieur le Professeur Br
très respectueux ho
Fernand W

EXPOSÉ

DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr FERNAND WIDAL

MÉDECIN DES HÔPITAUX DE PARIS
PRÉPARATEUR AU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA FACULTÉ
ANCIEN INTERNE (MÉDAILLE D'OR)

JANVIER 1895

PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE 2,

1895

TITRES

Médecin des Hopitaux de Paris ;

Ancien Interne (Médaille d'Or) ;

Préparateur au Laboratoire d'Anatomie pathologique de la Faculté ;

Lauréat de l'Institut (Prix Bréant et mention du prix Montyon) ;

Lauréat de la Faculté (Prix Lacaze et prix Jeunesse) ;

Lauréat de l'Académie de Médecine (Prix Barbier et prix Oulmont) ;

Membre de la Société Médicale des Hopitaux ;

Membre de la Société Anatomique.

ENSEIGNEMENT

Démonstrations aux travaux pratiques d'Anatomie pathologique de la Faculté (1886, 1887, 1888).

Cours pratique de Bactériologie au Laboratoire de M. le Professeur Cornil (depuis 1889).

ÉTUDES SUR LES MALADIES A STREPTOCOQUES
L'INFECTION PUERPÉRALE
LA PHLEGMATIA ALBA DOLENS
L'ÉRYSIPÈLE

Idendité de différentes formes de l'infection puerpérale. *Bulletin de l'Académie de médecine*, 29 mai 1888.

Infection puerpérale. *Bulletin de l'Académie de médecine*, 19 juin 1888.

Étude sur l'infection puerpérale, la phlegmatia alba dolens et l'érysipèle. *Thèse de doctorat*, 1889, G. Steinheil, éditeur.

Infection puerpérale et phlegmatia alba dolens. *Gazette des Hôpitaux*, 31 mai 1889.

Infection à streptocoques avant l'accouchement transmise de la mère au fœtus (en collaboration avec M. Wallich.)

Angine de Ludwig due au streptocoque (en collaboration avec M. Chantemesse), publié dans le livre de M. David, sur les *Microbes de la bouche* (1890).

Étude clinique et bactériologique sur l'érysipèle à répétition (en collaboration avec M. Hirtz). *Société médicale des Hôpitaux*, 1891.

Sur le purpura infectieux. *Société médicale des Hôpitaux*, 26 janvier 1892.

Purpura et érythème du streptocoque (en collaboration avec M. Thérèse). *Société médicale des Hôpitaux*, 9 février 1894.

La virulence variable du streptocoque de l'érysipèle. *Société médicale des Hôpitaux*, mai 1894.

Présence des streptocoques dans la bouche normale. *Société médicale des Hôpitaux*, 1er juin 1894.

Les streptocoques de la bouche normale et pathologique (en collaboration avec M. Bezançon). *Société médicale des Hôpitaux*, 27 juillet 1894.

Streptococcie et érysipèle de la face. (Pour paraître incessamment dans le tome Ier du *Traité de médecine et de thérapeutique*, de M. Brouardel).

I

Infection puerpérale. — En 1887, lorsque j'ai commencé à m'occuper de l'infection puerpérale on en était encore aux idées soutenues dans la thèse de Doléris. On croyait que plusieurs espèces microbiennes pouvaient produire cette infection, et que chacune d'elles avait la faculté de déterminer une forme spéciale de la maladie.

MM. Chauveau et Arloing, il est vrai, retirant le streptocoque des humeurs de femmes mortes d'infection puerpérale avaient, en inoculant ce microbe à des lapins, déterminé des septicémies expérimentales variant avec le procédé de culture mis en usage et ces auteurs avaient comparé ces septicémies expérimentales aux différentes formes de l'infection puerpérale.

Par des recherches microbiologiques appuyées sur l'anatomie pathologique et la clinique, nous avons démontré que les différentes formes cliniques de l'infection à porte d'entrée utérine, relevaient du streptocoque, mais on peut observer chez la nouvelle accouchée des accidents infectieux dont la porte d'entrée est, par exemple, au niveau de la vessie ou de l'intestin comprimés par l'utérus gravide. Ce sont là des pseudo-fièvres puerpérales causées, le plus souvent, par le coli-bacille, comme nous l'avons démontré en 1891 après l'avoir entrevu en 1888.

Dans notre thèse, nous nous sommes occupé seulement de l'infection puerpérale vraie à porte d'entrée utérine due au streptocoque. Elle a été pour nous une maladie d'étude et nous avons essayé de lui demander la solution de quelques points de pathogénie.

Des planches annexées à notre mémoire montrent que, dans l'infection puerpérale, la muqueuse utérine agit à la façon d'un filtre qui laisse seulement passer le streptocoque, à l'exclusion des autres microbes contenus anormalement dans la cavité de la matrice.

Le streptocoque pénétrant au niveau de la muqueuse utérine peut déterminer des abcès en plein muscle utérin. Il peut aussi le traverser

sans y laisser la moindre gouttelette de pus et aller déterminer des abcès de voisinage, soit dans le tissu cellulaire péri-utérin, soit dans un ligament large, soit dans la fosse iliaque et s'y immobiliser pour donner naissance à une infection chronique. Il peut encore déterminer la péritonite suppurée, en pénétrant dans la séreuse par les lymphatiques ou les trompes. Il peut, enfin, en se généralisant aux parenchymes, déterminer des abcès métastatiques. Contrairement à la théorie classique, ces abcès à distance ne reconnaissent pas toujours pour cause une phlébite utérine ou péri-utérine préalable. Neus avons démontré que des microbes charriés par le sang, peuvent déterminer au loin des foyers de suppuration sans qu'ils aient besoin de fragments de caillots comme véhicule.

Une question préoccupait, il y a quelques années, les bactériologistes. Dans le pus des abcès, on trouve parfois le streptocoque associé à d'autres microbes pyogenes tels que les staphylocoques blancs et dorés. Certains prétendaient même que la combinaison de plusieurs microbes était nécessaire pour déterminer la suppuration. Nous avons montré que ces associations ne se trouvaient que dans les abcès apparus depuis quelques jours. Dans les foyers de date récente, dont la formation remonte à quelques heures ou un jour, on ne constate qu'un seul microbe à l'exclusion de tous les autres : le streptocoque. C'est donc bien lui l'agent pathogéne, les autres viennent plus tard et peuvent être considérés comme des agents d'infection secondaire.

Chez le même sujet, le streptocoque, qui détermine au loin des suppurations, peut infiltrer certains organes et certains tissus, sans y faire de pus. Les coupes d'organes de femmes infectées sont très instructives à cet égard. Dans les vaisseaux de l'utérus, du foie, de la rate, le microscope montre des traînées de micro-organismes en des points qui n'ont pas suppuré, et indique ainsi la voie suivie par l'infection, sans qu'il soit besoin de la demander au pus. Le streptocoque n'est donc pas régulièrement pyogène pour les divers points de l'organisme d'un même sujet. Ce fait domine toute la pathogénie des pyohémies.

Dans certains cas, tout foyer de suppuration fait défaut, l'autopsie paraît négative, mais le microscope montre le streptocoque disséminé dans les veines et les lymphatiques de différents organes. Les trois premiers cas avec examen bactériologique de cette forme longtemps contestée et aujourd'hui hors de doute, se trouvent consignés dans notre thèse. Nous lui avons consacré un chapitre sous le nom de *forme septicémique*.

Il est des cas d'infection puerpérale où l'on observe sur la vulve, le

vagin, l'utérus, des *fausses membranes fibrineuses*. Elles ne sont pas causées par le microbe de la diphtérie, comme certains auteurs l'avaient prétendu, mais relèvent encore du streptocoque comme nous l'avons prouvé. Ce fait intéressait autant l'histoire de la fausse membrane en général que celle de la diphtérie ou de l'infection puerpérale, et il a trouvé confirmation le jour où on a montré la présence fréquente du streptocoque dans les fausses membranes de certaines angines.

Nous avons observé un cas d'infection à streptocoques antérieur à l'accouchement et transmis, *in utero*, de la mère au fœtus. Le microbe farcissait les petits vaisseaux sanguins de tous les organes du fœtus.

II

Nature infectieuse de la phlegmatia alba dolens. — Nous avons montré la nature infectieuse de la *phlegmatia* puerpérale d'origine utérine, en nous appuyant sur la clinique, l'anatomie pathologique et la bactériologie.

Les symptômes généraux, qui accompagnent la phlegmatia à son début et surtout ceux qui la précèdent, plaident déjà en faveur de sa nature infectieuse. Nous avons, dans une série d'observations, étudié la période intercalaire, qui s'écoule depuis le moment de l'accouchement jusqu'au début, souvent tardif, de la phlegmatia, et nous avons toujours trouvé une phase prodromique fébrile avec frissons, vers le troisième ou le cinquième jour qui suit l'accouchement, c'est-à-dire à l'époque d'apparition ordinaire de l'infection puerpérale. La phlegmatia n'est donc que le second temps de l'infection ; elle n'est qu'une forme légère de la phlébite puerpérale, une sorte de phlébite à virulence atténuée. La période apyrétique qui sépare les deux étapes n'est pas faite pour nous surprendre. Au cours de l'infection puerpérale les accidents se développent souvent par poussées successives, en rapport par exemple avec la formation de nouveaux foyers de suppuration. Les accidents fébriles préalables, souvent légers, ont été désignés à tort sous le nom de *fièvre de lait*. Nous avons démontré que cette prétendue *fièvre de lait* répond à une infection légère ; c'est un petit accident de la puerpéralité.

La cause de la phlegmatia est donc bien l'inflammation de la veine

par dépôt, sur son endothélium, du streptocoque charrié par le sang ou par transport de ce microbe à travers les capillaires de l'adventice. Le caillot se forme consécutivement à cette inflammation de la paroi. Ces faits intéressent l'histoire générale des thromboses.

Dans un cas de phlegmatia survenu chez un tuberculeux à la période cachectique nous avions en outre, avec M. Chantemesse, trouvé le bacille de Koch, sur un point de la veine thrombosée.

Depuis notre travail, bien des auteurs ont trouvé des microbes dans le caillot de phlegmatia de diverse nature. Les recherches de M. Vaquez ont bientôt montré que la thrombose des cachectiques était due, le plus souvent, à des infections secondaires. Divers auteurs ont prouvé, depuis, la nature parasitaire de la phlegmatia des tuberculeux, des typhiques, etc.

Érysipèle. — Les rapports qui unissent l'érysipèle à l'infection puerpérale ont, dès longtemps, été indiqués aux cliniciens par des cas de contagion réciproque. Admettre l'analogie de l'érysipèle et de l'infection puerpérale, c'est admettre du même coup que l'érysipèle peut amener la suppuration. Cette analogie, nous l'avons soutenue en nous appuyant sur des observations et des expériences.

Le streptocoque isolé des humeurs d'une femme atteinte d'infection puerpérale peut produire l'érysipèle, comme le streptocoque isolé d'une plaque érysipélateuse. Nous avons, en outre, montré cliniquement et expérimentalement, que le streptocoque qui occasionne l'érysipèle de la face ou des membres peut, sans le secours d'autres microbes, déterminer un foyer de suppuration sous la plaque érysipélateuse. Ces faits sont aujourd'hui admis par tous. Le streptocoque peut se transmettre par contagion avec ses caractères de virulence. Nous avons étudié, avec M. Chantemesse, une petite épidémie d'érysipèle ayant frappé cinq personnes. L'érysipèle grave du premier malade fut prétexte à l'éclosion de quatre autres érysipèles graves également. Deux fois la maladie se termina par la mort, et deux fois elle se compliqua d'infection à streptocoques.

Si le passage du streptocoque dans la circulation chez l'érysipèlateux implique, *à priori*, une forme infectieuse grave de la maladie, sa constatation dans le sang, pendant la vie, est loin de comporter toujours le pronostic fatal qu'on a voulu lui prêter. Dans cinq cas d'érysipèle de gravité différente, nous avons puisé du sang dans la veine, avec la seringue stérilisée de Straus pour l'ensemencer en différents milieux. Une seule fois, nous avons obtenu des cultures pures de streptocoques; il s'agissait dans ce cas d'un érysipèle d'intensité moyenne, qui évolua en huit jours et guérit rapidement sans la moindre complication.

Chez ces cinq malades, dans l'urine examinée au point de vue bactériologique, nous n'avons trouvé qu'une seule fois le streptocoque et dans ce cas nous n'avions pu isoler le microbe du sang puisé dans la veine.

A l'autopsie de deux femmes mortes d'accidents pulmonaires, au cours d'un érysipèle de la face, comme Roger, nous avons trouvé chaque fois, dans les alvéoles pulmonaires, le pneumocoque associé à de nombreux streptocoques, qui, sur les coupes, bourraient les capillaires pulmonaires. La bactériologie nous montre donc que la pathogénie des pneumonies de l'érysipèle est plus complexe qu'elle ne paraissait l'être il y a une quinzaine d'années et qu'il est des cas où il faut compter peut-être avec le pneumocoque.

J'ai publié, avec M. Hirtz, l'observation d'une malade atteinte d'*érysipèle à répétition* dont l'histoire nous a paru présenter quelques particularités intéressantes. Après avoir souffert d'un nombre incalculable de poussées des plus légères, cette femme fut prise d'un érysipèle confluent, compliqué d'un état typhoïde extrêmement grave et coïncidant avec l'apparition d'une néphrite. Ce fait ne va nullement à l'encontre de la loi de bénignité formulée par M. Jaccoud pour l'érysipèle à répétition; il nous enseigne que lorsque cette loi paraît enfreinte, il faut en chercher la raison dans une lésion rénale concomitante, point sur lequel est revenu Judel-Rénoy, depuis notre communication. Chez la même malade, en ensemençant du sang retiré de la plaque pendant une poussée légère érysipéloïde, nous avons obtenu des cultures pures d'un streptocoque, doué d'une extrême virulence et déterminant chez le lapin un des érysipèles les plus graves que nous ayons jamais obtenus. Les poussées éphémères, atténuées et déformées cliniquement au point que certains médecins n'ont voulu y voir que de simples plaques d'érythème ou de lymphangite, relèvent donc bien du même microbe que l'érysipèle typique.

Purpura et érythème. — Le purpura, comme la pleurésie purulente, peut être occasionné par divers germes vulgaires. Nous nous sommes appliqués spécialement à l'étude du purpura à streptocoques. Chez un tuberculeux, dont la maladie s'était compliquée brusquement d'érythème et de purpura hémorrhagique, nous avons retiré le streptocoque du sang, pendant la vie, et des organes après la mort. Ce microbe avait agi à titre d'infection secondaire et avait dû pénétrer au niveau des tubercules pulmonaires. Le streptocoque n'agit pas toujours directement sur les petits vaisseaux pour produire l'hémorrhagie ; ces toxines peuvent actionner le système nerveux central et déterminer indirecte-

ment des taches purpuriques par action vaso-dilatatrice. C'est là le processus du purpura myélopathique.

L'érythème scarlatiniforme puerpéral est un des plus beaux exemples des érythèmes dus à l'action du streptocoque, comme nous avons pu nous en convaincre récemment chez une malade observée avec M. Thérèse.

Les streptocoques dans la bouche normale. — M. Netter a montré le premier que le streptocoque pouvait se trouver dans la salive normale, mais cet auteur ne l'avait rencontré que dans une proportion de $5\frac{1}{2}$ pour 100 environ. Nous avons montré que ce microbe ne se trouvait pas seulement dans la bouche normale par exception, mais que sa présence était la règle qu'il s'y trouvait aussi fréquemment que le colibacille dans l'intestin. On prévoit aisément la portée de ce fait qui range le streptocoque au rang des saprophytes vulgaires. Nous verrons plus loin que ces streptocoques de la bouche normale sont sans virulence, au moment de la prise.

III

Étude bactériologique et expérimentale des streptocoques. — Nous avons repris en détail l'étude des caractères morphologiques, biologiques et pathogènes des streptocoques isolés dans l'érysipèle, l'infection puerpérale, la lymphangite, les diverses suppurations, et nous avons contribué à montrer leur identité. Le polymorphisme des lésions déterminées par un seul microbe n'est plus fait pour nous étonner et la connaissance du streptocoque nous a permis d'embrasser dans un coup d'œil d'ensemble une série d'actes morbides dont les rapports échappaient pour la plupart à nos devanciers. Depuis quelques années, l'accord semblait fait à ce sujet, lorsqu'en ces derniers temps, nous avons assisté à une tentative de restauration pluraliste. De nombreux essais de classification et de séparation des streptocoques ont été tentés principalement à l'étranger.

Pour juger la valeur de toutes ces classifications nous avons pris à tâche avec M. F. Bezançon de réunir un grand nombre de streptocoques de provenance variée et d'étudier un à un sur chacun d'eux les carac-

tères différentiels proposés. Nos recherches ont porté sur 122 échantillons de streptocoques, provenant de 89 sources différentes dont voici l'énumération : 20 bouches normales, 49 bouches pathologiques (érysipèle, scarlatine, rougeole, variole, angines pultacées, phlegmoneuses, pseudo-membraneuses, diphtéritiques, fièvre typhoïde, grippe, pneumonie, etc.), 1 duodénum normal, 10 infections puerpérales, 1 lymphangite, 5 érysipèles, un abcès typhique, un purpura, une mammite contagieuse. De notre enquête, il résulte que les caractères proposés, tirés de la forme du microbe, de l'aspect de ses cultures, etc., sont des caractères instables, pouvant successivement apparaître et disparaître chez un même échantillon, sans que l'on puisse toujours trouver une explication à ce changement. Ces caractères sont donc, en raison de leur instabilité, des guides infidèles et trompeurs, et la systématique n'est pas en mesure de nous fournir actuellement une base de classification.

Il nous a paru intéressant dès lors de rechercher le degré de virulence présenté par chacun de nos streptocoques au moment de leur prise. Peut-être y avait-il là un élément de différenciation.

Nos expériences à ce sujet nous ont montré que les streptocoques provenant des organes ou des humeurs d'individus atteints d'affections diverses (érysipèle, infection puerpérale, suppuration) provoquaient régulièrement un érysipèle sur l'oreille du lapin. Les streptocoques retirés de la bouche de dix érysipélateux fournirent trois fois un érysipèle ou la septicémie ; ceux retirés de la bouche de personnes atteintes d'infections les plus diverses n'ont déterminé qu'une seule fois l'érysipèle ; ceux retirés de vingt bouches normales n'ont jamais provoqué ni érysipèle ni septicémie.

Cette statistique établit que les streptocoques vivant en saprophytes dans notre bouche normale sont dénués de virulence. C'est là un fait plein d'intérêt, mais qui ne suffit pas encore à différencier ces streptocoques des espèces dites pathogènes. Nous avons montré, en effet, que ces streptocoques saprophytes pouvaient dans certaines conditions acquérir des qualités de virulence. En les associant avec des coli-bacilles, nous avons pu, avec M. F. Bezançon, les rendre capables de produire l'érysipèle, la suppuration, la septicémie, l'endocardite végétante. De même, chez l'homme, les streptocoques semblent n'acquérir de virulence que par passage à travers l'organisme en s'associant à d'autres germes infectants. Pour que le streptocoque récupère sa virulence, il ne suffit pas qu'il végète dans la bouche d'un varioleux, d'un scarlatineux, etc., il faut, en général, qu'il pénètre l'économie du malade. Ce que nous avons observé chez les varioleux paraît instructif à cet égard.

Dans leur bouche nous avons toujours isolé plusieurs échantillons de streptocoques, qui n'ont jamais pu déterminer d'érysipèle expérimental. Par contre, à l'autopsie de six varioleux, nous avons toujours retiré des organes un streptocoque d'une virulence extrême.

L'expérimentation nous montre donc qu'on peut ramener facilement aux mêmes effets pathogènes les divers streptocoques trouvés chez l'homme sain ou malade. C'était là pour le médecin le point le plus intéressant à élucider.

Nous comprenons maintenant comment l'érysi pélateux transmettant à son entourage un streptocoque tout exalté dans sa virulence peut déterminer ainsi par contagion l'érysipèle ou la série des infections multiples causées par ce microbe. Nous comprenons aussi comment l'érysipèle peut naître d'une façon spontanée en apparence, sans contagion préalable, puisque nous avons appris que nous possédions en nous de quoi produire sans cesse cette maladie si spéciale par simple exaltation d'un de nos saprophytes vulgaires.

En faisant un essai de simplification nosographique en matière d'infection puerpérale, nous avons donc été amenés, du même coup, à étudier l'action d'un microbe dont le rôle est considérable en pathologie puisqu'il n'est guère d'être humain qui n'ait à en souffrir dans le cours de son existence. Les variations dans les effets pathogènes de ce microbe ne sont pas seulement affaire de porte d'entrée ou de terrain, mais affaire de virulence ou d'association microbienne.

La prophylaxie tire parti de ces données qui imposent au médecin, au chirurgien, à l'accoucheur de craindre le contact réciproque de leurs malades. Ces données dénoncent encore le danger de toute infection à streptocoques pour le scarlatineux, le diphtéritique, le typhique et apprennent pourquoi le voisinage d'un érysipèle, d'une simple angine, d'une simple broncho-pneumonie, peut être aussi périlleux pour la nouvelle accouchée que le contact d'une infection puerpérale.

ÉTUDES SUR LA FIÈVRE TYPHOIDE

Bactériologie de la fièvre typhoïde (en collaboration avec M. Chantemesse). *Bulletin de la Société anatomique*, 1886.

Une épidémie de famille de fièvre typhoïde (en collaborrtion avec M. Dreyfus-Brisac). *Gazette hebdomadaire*, 5 novembre 1886.

Le bacille typhique (en collaboration avec M. Chantemesse). *Société médicale des Hôpitaux*, mars 1887.

L'eau de rivière et la fièvre typhoïde à Paris (en collaboration avec M. Chantemesse). *Bulletin de l'Académie de médecine*, mars 1887.

Recherches sur le bacille typhique et l'étiologie de la fièvre typhoïde (en collaboration avec M. Chantemesse). *Archives de physiologie*, avril 1887.

Immunité contre le virus de la fièvre typhoïde conférée par les substances solubles (en collaboration avec M. Chantemesse). *Société de Biologie*, 3 mars 1888.

Vaccination des animaux contre la fièvre typhoide (en collaboration avec M. Chantemesse). *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888.

Septicémie typhoïde (en collaboration avec M. Chantemesse). *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 1890.

Différenciation du bacille typhique et du colibacille; De la prétendue spontanéité de la fièvre typhoïde (en collaboration avec M. Chantemesse). *Académie de médecine* et *Bulletin médical*, octobre 1891.

Nouvelles recherches sur la différenciation du bacille typhique et du bacterium coli commune (en collaboration avec M. Chantemesse). *Société de Biologie*, novembre 1891.

Étude expérimentale sur l'exaltation, l'immunisation et la thérapeutique de l'infection typhique (en collaboration avec M. Chantemesse). *Annales de l'Institut Pasteur*, novembre 1892.

Essais de séro-thérapie appliquée à la fièvre typhoïde humaine (en collaboration avec M. Chantemesse). *Soc. Médic. des Hôpitaux*, 27 janvier 1893.

Des suppurations froides consécutives à la fièvre typhoïde. Spécificité clinique et bactériologique de l'ostéo myélite typhique (en collaboration avec M. Chantemesse). *Société médicale des Hôpitaux*, 24 novembre 1893.

Ostéo-myélite costale ayant évolué pendant dix ans à la suite d'une fièvre typhoïde. *Société médicale des Hopitaux*, 15 décembre 1893.

I

Caractères biologiques et morphologiques du bacille typhique. — Lorsqu'en 1886, nousavons, avec M. Chantemesse, commencé nos recherches sur la fièvre typhoïde et son microbe, bien peu de bactériologistes n'avaient encore tenté d'étude sur le bacille qu'avait vu Eberth et que Gaffky avait isolé et cultivé.

Nous avons fait une série de recherches sur le cadavre et sur le vivant; nous avons repris l'étude des caractères morphologiques et biologiques du microbe, des procédés de culture et de coloration permettant de le dépister. A une époque où tout le monde doutait encore, ces constatations nous ont permis d'affirmer que la fièvre typhoïde était produite par un microbe à caractères spéciaux.

Une planche annexée à notre premier Mémoire montre les formes diverses que peut présenter le bacille typhique aux différentes phases de son évolution, fait intéressant au point de vue du polymorphisme présenté par un seul et même microbe, surtout pour l'époque où il a été publié.

Nous avons prouvé que l'espace clair central observé parfois au centre du bacille n'était pas une spore, comme on l'avait souvent prétendu, mais une dégénérescence partielle du protoplasma, et que ce caractère commun à beaucoup de microbes n'avait pas pour le diagnostic du bacille typhique la valeur qu'on avait voulu lui prêter.

Nous avons fixé la température-limite de culture et de résistance du microbe; nous avons montré sa résistance au froid, à la dessiccation; nous avons étudié la durée de sa vitalité dans les matières fécales et dans des eaux de qualités diverses; nous avons indiqué que le meilleur désinfectant des matières fécales des typhiques semble être le chlorure de chaux.

Nous avons montré que si l'on sème du bacille typhique en strie à la surface d'un tube de gélatine et si au bout de quelques jours, on enlève avec un couteau de platine la culture qui s'est développée, un nouvel ensemencement du bacille typhique sur la surface ainsi détergée ne donne lieu à aucun développement. Ce fait a été confirmé par une expérience de M. Würtz. Cet auteur a constaté de plus que si le milieu était réfractaire envers le bacille typhique, il ne l'était pas envers d'autres microbes tels que le coli-bacille.

Spécificité du bacille typhique. — On avait voulu, il y a quatre ans, enlever au bacille typhique sa spécificité, en l'identifiant au coli-bacille. Dans une série de polémiques nous avons répondu aux divers arguments énoncés. En nous appuyant sur la clinique et sur l'anatomie pathologique, nous avons montré que le coli-bacille, en passant par l'organisme humain, ne prend pas de caractères éberthiformes, comme on l'avait supposé, et qu'il conserve, au contraire, tous ses caractères propres ; il ne sait déterminer que des lésions multiples et banales sur lesquelles nous aurons à nous étendre plus loin, et jamais les lésions spécifiques de la dothiénentérie.

Au point de vue technique, nous avons toujours soutenu que le bacille typhique et le coli-bacile, sous des apparences de similitude, ne présentent que des différences. Nous avons donné un procédé simple, facile et rapide, employé actuellement dans tous les laboratoires, permettant en quelques heures de différencier ces deux microbes, alors même qu'ils ont vieilli en passant de culture en culture et qu'ils paraissent donner même réaction sur pomme de terre. Des bouillons additionnés de lactose et ensemencés avec le coli-bacile donnent en moins d'un jour, des bulles de fermentation qui manquent toujours, lorsque ces bouillons sont inoculés avec le bacille typhique.

Ce procédé a rapidement enlevé bien des hésitations et la liste serait trop longue à dresser de tous les expérimentateurs qui ont bien voulu le contrôler. M. Würtz, en ajoutant de la liqueur de tournesol aux milieux lactosés, a trouvé, on le sait, une application élégante de notre procédé.

Pfeiffer et Funk ont chacun de leur côté démontré récemment que les animaux immunisés contre le bacille d'Eberth succombaient à l'inoculation du coli-bacille et inversement que les animaux vaccinés contre le coli-bacille succombaient à l'inoculation du bacille d'Eberth. Ce serait là, s'il en était besoin, un nouvel argument pour montrer les différences qui séparent le bacille typhique du coli-bacille.

II

Recherches sur le cadavre. — Nos recherches sur le cadavre ont montré que le bacille typhique pouvait être retrouvé non seulement dans les plaques de Peyer, les ganglions mésentériques, la rate, le foie, mais encore, parfois, dans le muscle cardiaque, dans les poumons atteints de

bronchite ou de broncho-pneumonie, dans les méninges, dans le testicule. Nous nous sommes livrés en outre à une étude sur les infections secondaires survenant au cours de la dothiénentérie.

Recherches sur le vivant. — Dès 1887, nous avons vu que la ponction de la rate était le seul procédé efficace pour isoler le bacille typhique du corps des vivants. Contrairement à l'assertion de quelques auteurs, nous disions n'avoir jamais pu isoler ce microbe des taches rosées, et nous montrions combien il était exceptionnel de le retirer de matières fécales ou de l'urine.

Présence du microbe pendant la rechûte. — A la même époque, nous avons retrouvé le bacille d'Eberth chez une malade atteinte de rechute de fièvre typhoïde.

Passage de la mère au fœtus. — Dans le placenta d'une femme atteinte de dothiénentérie au quatriéme mois de sa grossesse, et qui avait avorté au douzième jour de sa fièvre, nous avons trouvé le bacille d'Eberth en grande abondance. Après inoculation du bacille typhique à des femelles de cobayes en gestation, nous avons retrouvé le microbe dans le liquide amniotique et dans les organes du fœtus.

III

Les suppurations froides dans la fièvre typhoïde. — *Spécificité de l'ostéomyélite-typhique.* — Nous avons étudié, en différents mémoires, les suppurations banales développées au cours, au déclin, ou pendant la convalescence de la fièvre typhoïde et dues à des microbes vulgaires (staphylocoques, streptocoques et colibacilles). Récemment, nous nous sommes particulièrement appliqués à l'étude des suppurations spécifiques dues au bacille d'Eberth. Nous nous sommes efforcés de fixer les caractères de l'ostéo-myélite typhique, à forme froide, apyrétique, sans réaction générale et pouvant évoluer, pendant des mois ou des années, sous le masque des abcès froids de la tuberculose. Nous nous sommes appuyés sur quatorze observations où le bacille typhique avait été reconnu, seuls cas qui, rigoureusement, pouvaient servir à décrire l'histoire de cette ostéomyélite. Dans une observation personnelle, le bacille d'Eberth séjournait encore dans le pus dix-huit mois après l'apparition de la fièvre typhoïde. Dans aucun cas, on n'avait démontré encore une persistance aussi longue du bacille typhique dans l'économie.

L'âge du sujet et la forme de fièvre typhoïde, dont il a souffert, sont

les facteurs étiologiques les plus importants. L'ostéo-myélite typhique affecte une prédilection pour l'adolescence, mais ce n'est là qu'une prédilection, puisque, dans une proportion notable, elle s'observe à un âge relativement avancé, contrairement à ce que l'on voit dans les ostéites dites de croissance, dues aux microbes pyogènes vulgaires. C'est surtout à la suite des formes à rechute et des formes prolongées, que s'observe l'ostéo-myélite typhique. Le plus souvent, elle débute pendant le mois qui suit la défervescence.

Les os longs, seuls, ont été frappés dans les quatorze cas et presque toujours au niveau de leur diaphyse. Le tibia est l'os de choix, puis viennent les côtes et leurs cartilages, le cubitus, le fémur, l'humérus, les métatarsiens et les phalanges. La lésion est presque toujours localisée dans les parties superficielles de l'os, périoste et tissu compact.

L'ostéo-myélite typhique évolue le plus souvent sans fièvre, à la façon des suppurations tuberculeuses.

La quantité de pus collecté peut varier de quelques gouttes à un quart de litre. Les bacilles qu'il contient peuvent avoir conservé toute leur virulence, même après dix-huit mois.

Les douleurs sont constantes, localisées au point de la lésion osseuse, souvent très violentes, parfois même véritablement ostéocopes, avec exacerbation nocturne.

Dans les quatorze cas, la guérison est toujours survenue sans déformations, plus ou moins de temps après l'intervention chirurgicale.

Il existe donc une ostéo-myélite typhique, ayant une anatomie pathologique particulière, des localisations spéciales, une symptomatologie, une marche, une évolution qu'on ne retrouve dans aucune autre maladie osseuse.

La bactériologie vient sanctionner la spécificité de cette ostéomyélite puisque dans les quatorze cas qui nous ont servi à ébaucher son histoire, on a isolé le bacille d'Eberth, microbe qui n'a jamais été retrouvé dans une ostéo-myélite étrangère à la fièvre typhoïde. Ce fait est en même temps une nouvelle preuve de la spécificité pathogène du bacille d'Eberth pour l'homme.

Depuis la publication de notre mémoire; des observations d'ostéomyélite typhique à évolution froide et apyrétique ont été publiées en grand nombre. La plus intéressante, en raison de sa longue durée, est celle récente de Sultan, qui, dans le pus d'une ostéo-myélide typhique datant de six ans, a trouvé encore le bacille typhique.

IV

L'origine hydrique de la fièvre typhoïde. — L'origine hydrique de la fièvre typhoïde a d'abord été soutenue par Budd, M. Jaccoud et M. Bouchard; mais c'est à M. Brouardel que revient le mérite d'avoir précisé et étendu le rôle étiologique de l'eau de boisson, et montré son importance dominante. C'est sur son inspiration, et avec lui, que M. Chantemesse et moi nous avons entrepris des recherches sur l'étiologie de la fièvre typhoïde.

L'épidémie de Pierrefonds a été le point de départ d'enquêtes poursuivies à Paris, à Clermont-Ferrand, à Lorient, puis en bien d'autres villes, sur la transmission de la maladie par l'eau de rivière. Dans une série de communications, nous avons montré la relation de cause à effet entre la souillure de l'eau et l'éclosion d'une épidémie de fièvre typhoïde. Ainsi, à Paris, l'invasion des épidémies présente un rapport des plus manifestes avec la distribution d'eau de rivière, comme l'indiquent les courbes de morbidité dressées par nous.

Nous avons trouvé, avec M. Chantemesse, le bacille typhique dans plusieurs eaux incriminées, et nous avons donné un procédé facilitant sa recherche, procédé basé sur l'addition d'acide phénique au milieu de culture. Le bacille typhique est, en effet, moins sensible que beaucoup d'autres germes vis-à-vis cet antiseptique. Malheureusement, le colibacille, comme nous alons le voir, est encore moins sensible à l'action de l'acide phénique.

Nous n'avons pu isoler que par exception le bacille typhique des eaux potables. Dès nos premières recherches, nous avons soutenu que l'isolement du bacille typhique dans l'eau était, avec nos moyens d'investigation, entourée des plus grandes difficultés, que sa constatation nécessitait une patiente et scrupleuse attention, et que, le plus souvent, on le cherchait sans le trouver.

Nous avons insisté, d'autre part, sur la rigueur du diagnostic différentiel à établir, notamment avec le colibacille. Avant que l'on connut le procédé de différenciation, basé sur l'emploi de la lactose, les deux microbes ont peut-être été pris parfois l'un pour l'autre. Nombre de bactériologistes après nous, ont pu également isoler, mais seulement à titre d'exception, le bacille d'Eberth des eaux potables incriminées.

Nous commençons à comprendre pourquoi le bacille typhique est

retrouvé si difficilement dans les eaux potables. Tout d'adord, quand on est convié à examiner une eau suspecte, le plus souvent on arrive trop tard, et le bacille d'Eberth peut avoir déjà disparu depuis plusieurs semaines. D'autre part, il faut que dans les milieux où on le recherche, le bacille typhique ne soit pas mélangé au colibacille. Les expériences de MM. Chantemesse, Grimbert, Nicolle, ont en effet établi que la présence du colibacille constitue un obstacle presque insurmontable à la recherche du bacille typhique. Enfin, l'addition d'acide phénique laisse subsister le colibacille à l'état de pureté lorsqu'il existe dans les eaux, puisque ce microbe, comme nous l'avons vu, est moins sensible que le bacille typhique vis-à-vis de cet antiseptique. Tous nos efforts doivent donc tendre, à l'heure actuelle, à chercher une méthode qui permette de détruire le colibacille, tout en respectant la vitalité du bacille typhique. Malheureusement, ce dernier microbe n'a, par rapport au coli bacille, que des propriétés négatives. Tous les agents physiques ou chimiques qui atteignent la vitalité du bacille d'Escherich compromettent encore davantage celle du bacille d'Eberth. Le jour où on aura trouvé un moyen permettant de détruire le colibacille en laissant intact le bacille typhique, dans les milieu qui contiennent l'un et l'autre microbe, les points encore obscurs de l'étiologie de la fièvre typhoïde seront sans doute vite éclaircis.

Si la recherche du bacille typhique dans l'eau potable n'est pas devenue de pratique courante, sa constatation possible a en tous cas, fourni aux hygiénistes un argument puissant pour parler aux pouvoirs publics. Elle a montré que dans l'eau résidait la cause sinon unique, du moins la plus accessible et aussi la plus dangereuse de la fièvre typhoïde. La campagne menée par M. Brouardel, dans le but d'améliorer les eaux potables, a contribué pour une large part à la diminution de la maladie. Dans l'armée, les statistiques dressées par le ministère de la guerre ont montré dès 1889 et 1890 que la morbidité par fièvre typhoïde avait diminué dans une large proportion depuis l'application des nouvelles mesures prophylactiques.

V

Inoculation du bacille typhique aux animaux. — On sait que Gaffky inocula, sans résultat, des cultures de bacilles typhiques à différentes espèces animales. Fraënkel et Simmonds, Michaël, Fodor, Seitz furent

plus heureux dans leurs tentatives ; mais bientôt surgirent les contradictions de Sirotinin, de Beumer et Peiper. Pour ces auteurs, les animaux succombaient à une intoxication et non à une infection typhique. Les produits solubles fabriqués par les bacilles dans le bouillon et inoculés avec lui seraient la cause des lésions anatomiques et de la mort.

En 1887, nous entrions dans le débat et nous montrions que le bacille typhique, retiré fraîchement du corps humain, était parfois doué d'une certaine virulence, vivait et se multipliait dans le corps de la souris, et qu'on le retrouvait dans le sang et les organes, après l'avoir déposé dans le tissu cellulaire. En se généralisant de la sorte, il déterminait donc bien une infection véritable.

Exaltation de la virulence du bacille typhique. — Pour le cobaye et le lapin, le bacille typhique est souvent si peu actif que nous avons recherché une méthode permettant d'exalter la virulence de ce microbe et de la transformer en une virulence fixe, capable de provoquer chez les animaux une infection à type réglé, toujours semblable à elle-même. En 1892, nous avons obtenu ce résultat par l'emploi de la méthode suivante. Si, en même temps que l'on inocule dans le tissu cellulaire d'un cobaye 4 cc. d'une culture typhique sans virulence, on injecte dans son péritoine 8 à 10 cc. d'une culture de streptocoques à 60°, l'animal succombe en général à cette double inoculation, en moins de vingt-quatre heures, avec généralisation du bacille typhique. En poussant ainsi l'expérimentation d'animal à animal jusqu'au vingt-cinquième passage, nous sommes arrivés à rendre un bacille typhique préalablement inactif assez virulent pour tuer le cobaye à dose de 3/4 de cc., en injection sous-cutanée ou à la dose de 4 à 5 gouttes en injection intra-péritonéale. Le virus est alors fixé de façon telle, qu'il est capable d'amener la mort en quinze ou dix-huit heures, suivant un cycle déterminé, avec généralisation du microbe dans les organes. Nous n'avons pas demandé à l'expérimentation plus qu'elle ne pouvait donner, et nous n'avons pas eu la prétention d'inoculer à la souris ou au cobaye une maladie calquée sur la fièvre typhoïde de l'homme. Nous avons simplement voulu déterminer avec le bacille d'Eberth une septicémie nous permettant de manier sa virulence. La question si épineuse de l'infection typhique était ainsi déplacée et nous pouvions, dès lors, aborder avec sécurité des tentatives d'immunisation et de sérothérapie expérimentales.

Immunisation des animaux par les substances solubles. — Dès 1888, nous avons vacciné des souris en leur inoculant des doses successives de cultures stérilisées de bacilles typhiques. Nos expériences sur ce sujet comptent parmi les premiers essais de vaccination par substances

solubles, méthode dont les applications ont depuis été si fécondes. En 1892, nous avons étendu aux cobayes et aux lapins le procédé de vaccination par substances solubles.

Immunisation des cobayes par le sérum d'animaux vaccinés ou par le sérum d'hommes ayant eu la fièvre typhoïde. — En inoculant aux cobayes le sérum d'animaux préalablement vaccinés contre le virus typhique à l'aide de substances solubles, nous leur avons conféré l'immunité très rapidement en quelques heures.

Nous avons, d'autre part, reconnu que le sérum humain, pris au déclin ou pendant la convalescence de la fièvre typhoïde aussi bien que le sérum recueilli chez des personnes guéries de la maladie depuis quatre mois, quatre ans (l'un de nous), et même vingt-deux ans, jouit toujours de propriété préventive et immunisante. Celui des animaux sains et des hommes n'ayant jamais souffert de dothiénentérie ne possède pas en général ces propriétés; il est des cas cependant où ce sérum (celui de l'un de nous), possède ces qualités préventives sans que la raison de ce fait soit facile à déterminer. L'immunité conférée par ces sérums vaccinaux, contrairement à celle conférée par les substances solubles, s'acquiert rapidement, en quelques heures, avec la faible dose d'un centimètre cube, mais elle est peu durable et disparaît en moins d'un mois. L'injection du sérum animal ou humain ne produit aucune altération de la santé, même dans les premiers jours qui suivent l'immunisation.

Si le sérum prémunit contre l'envahissement par le bacille typhique, il ne prémunit pas contre l'empoisonnement par la toxine. Quelques jours après la vaccination par le sérum, lorsque les cobayes reçoivent l'inoculation d'épreuve, ils résistent. Ils sont immunisés contre *l'infection*, mais ils ne sont pas prémunis contre *l'intoxication* typhique. La dose de toxine, contenue dans un centimètre cube et demi de culture vivante, dose qui constitue l'inoculation d'épreuve, suffit à provoquer un amaigrissement rapide de l'animal, dont le poids se relève d'ailleurs au bout de quelques jours. L'immunité est donc chose complexe et les deux propriétés de détruire le microbe vivant ou de résister à la toxine, peuvent être absolument séparées.

Essais de séro-thérapie expérimentale. — Nous avons tenté le traitement d'animaux en pleine infection (cobayes et lapins), avec le sérum d'animaux artificiellement immunisés et avec le sérum d'hommes ayant eu, depuis un temps variable, la fièvre typhoïde. Nous avons pu voir que le sérum de cobaye immunisé présente des qualités thérapeutiques actives qui manquent au sérum du cobaye normal.

Le sérum humain, pendant la période de déclin de la fièvre typhoïde

et à la veille de la convalescence,peut posséder déjà des qualités thérapeutiques très marquées. Le sérum de l'un de nous, quatre ans après l'évolution d'une fièvre typhoïde de moyenne intensité, celui d'un de nos malades, vingt-deux ans après l'évolution d'une dothiénentérie, possédait encore les mêmes propriétés thérapeutiques. Si le sérum d'anciens typhiques paraît posséder constamment des propriétés curatives, le sérum des sujets indemnes de fièvre typhoïde peut parfois avoir,lui aussi, de puissantes qualités thérapeutiques et immunisantes. D'après nos observations sur trois personnes n'ayant pas eu la dothiénentérie, deux possédaient un sérum inactif. Le sérum de la troisième (l'un de nous), avait, au contraire, une action thérapeutique très puissante.

Une très faible dose de sérum (1/2 cc.), peut donc amener la guérison, mais à condition qu'elle soit injectée peu de temps après l'inoculation active. Dans les essais de sérothérapie, ce qui importe plus que la question de dose du sérum à inoculer, c'est celle de la durée du temps écoulé entre le moment de l'infection et le début de traitement.

Essais de séro-thérapie appliqués à l'homme. — L'action du sérum humain sur l'infection typhique conférée aux animaux, devait nous engager à rechercher si, réciproquement, le sérum d'animaux immunisés, n'aurait pas une action sur l'infection typhique humaine. Chez deux typhiques nous avons pratiqué l'injection sous-cutanée de sérum d'animaux immunisés.

Notre première malade était une jeune femme de 28 ans, qui, au troisième jour d'une fièvre typhoïde de moyenne intensité, reçut 10 cc. de sérum ds cobayes immunisés. Après cette première inoculation, la température,au bout de quatorze heures, tomba de 40° à 37°,5, mais le jour suivant, malgré une seconde inoculation de 15 cc., la température remonta à 40° s'y maintint et la maladie continua son cycle.

Nous pouvions nous demander si ce premier insuccès était attribuable à la faible dose de sérum inoculé. Étant donné que pour guérir un cobaye de 600 grammes, dont le sang est infecté depuis peu de temps par le bacille d'Eberth, il faut 2 cc. de sérum, on devrait, en prenant le poids comme terme de comparaison, employer chez l'homme 180 cc. de sérum thérapeutique. Chez un second malade arrivé au onzième jour de sa fièvre et présentant des taches rosées lenticulaires, nous avons inoculé cette dose en deux jours. L'infection n'a pas été arrêtée et la maladie a continué son évolution.

Ces deux essais chez l'homme constituent les premières tentatives de traitement de la fièvre typhoïde par le sérum d'animaux préalable-

ment immunisés. Dans les deux cas, l'action sur la marche générale de la maladie a été nulle ou presque nulle. Il se peut qu'une première injection de sérum, même à faible dose, impressionne l'organisme de façon à faire tomber pour quelques heures la température à la normale, comme dans notre premier cas ; mais on ne peut rien voir de spécifique dans cet abaissement éphémère, relativement facile à réaliser, par des procédés divers, chez le typhique.

Ces deux insuccès ne suffisent peut être pas à prouver l'impuissance de la sérothérapie appliquée à la fièvre typhoïde humaine. Si, malgré les espérances fondées sur l'expérimentation, la sérothérapie appliquée aux typhiques n'a pas donné de meilleurs résultats que celle appliquée aux tétaniques, c'est parce que, chez l'homme, nous arrivons trop tard. Pour arriver à temps chez l'animal, nous avons un élément qui nous fera toujours défaut chez l'homme, la connaissance de la date exacte de la pénétration du virus. En opérant plus près encore du début de la maladie, dès l'apparition des premiers symptômes, en employant un sérum encore plus actif, peut-être pourrait-on, sinon réaliser, la thérapeutique abortive de la dothiénentérie, du moins parer aux manifestations les plus redoutables des formes toxiques et prolongées de la maladie.

MALADIES A COLIBACILLE

Des infections par le colibacille (en collaboration avec MM. Chantemesse et Legry). *Société médicale des Hôpitaux*, décembre 1891.

Le colibacille (étude bactériologique et chimique). *Gazette hebdomadaire*, 2 et 9 janvier 1892.

Néphrite infectieuse par colibacille; complication de la fièvre typhoïde (en collaboration avec M. Chantemesse). *Société médicale des Hôpitaux* 30 décembre 1892.

Angine phlegmoneuse avec colibacille. *Société médicale des Hôpitaux* 9 février 1894.

Nous avons étudié les divers caractères morphologiques, biologiques et pathogènes du *bacterium coli commune* d'Escherich, que, pour la commodité de la terminologie, nous avons appelé colibacille, nom qui depuis trois ans a été généralement adopté. En étudiant les caractères

qui le différencient du bacille typhique, nous avons fixé du même coup son degré de résistance à la chaleur et à certains agents chimiques.

Nous nous sommes appliqué à l'étude des infections coliennes observées en clinique, et, dans le premier travail d'ensemble publié sur ce sujet, nous avons essayé de retracer l'histoire des péritonites, des accidents de pseudo-fièvre puerpérale, des accidents cholériformes, des suppurations intra-hépathiques, des suppurations circonscrites à localisations diverses, des méningites, des pleurésies, etc., dues au colibacille.

Nous avons montré comment l'utérus gravide et en rétroversion pouvait, en exerçant une compression sur l'intestin, en altérer les parois. A la faveur de cette altération, le coli bacille peut passer dans le péritoine sans perforation et donner naissance à une infection d'origine intestinale, qui peut rester méconnue sans le masque de l'infection puerpérale.

Dans un cas de choléra-nostras, nous avons retiré de l'intestin un colibacille d'une virulence extrême, fait qui paraît confirmatif des observations de MM. Gilbert et Girode.

Nous avons trouvé le colibacille dans deux cas de pleurésie purulente et dans plusieurs cas de broncho-pneumonie.

Nous avons observé une néphrite suppurée due au colibacille pendant la convalescence d'une fièvre typhoïde.

Dans un cas, nous avons isolé le colibacille du pus d'une angine phlegmoneuse, où le microbe se trouvait en compagnie de quelques colonies de streptocoques.

Le cadre des infections coliennes a donc été sans cesse grandissant. Le coli bacille ne reste pas toujours un hôte inoffensif de notre tube digestif; il a pris place, à côté du pneumocoque et du streptocoque, parmi ceux de nos saprophytes qui peuvent réaliser des infections d'observation journalière en clinique.

MALADIES INFECTIEUSES DIVERSES

Sur un microbe trouvé dans la dysenterie épidémique (en collaboration avec M. Chantemesse). *Bulletin de l'Académie de médecine*, 1889.

Nous avons trouvé chez des dysentériques, dans les selles pendant la vie ou sur le cadavre après la mort, un bacille très virulent pour le

cobaye. Nous avons obtenu par inoculation de ce microbe chez cet animal des lésions assez semblables à celles de la dysenterie. Peut-être s'agissait-il d'une variété de colibacille doué d'une spécificité accidentelle, comme dans certains cas de choléra-nostras. Rappelons à ce sujet que, dans un mémoire récent publié au mois de juillet dernier dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, M. Arnaud s'appuyant sur une statistique de soixante cas, a soutenu que le colibacille, out out au moins une variété très voisine, paraît être la cause la plus fréquente de la dysenterie aiguë des pays chauds. Peut-être le colibacille survient-il seulement comme agent d'infection secondaire.

Recherches sur l'étiologie du tétanos (en collaboration avec M. CHANTEMESSE). *Bulletin médical*, septembre 1889.

Dans une salle de chirurgie où le tétanos était endémique, nous avons montré, que l'agent infectieux semblait résider dans les rainures du plancher sous-jacentes aux lits périodiquement contaminés. La poussière de ces rainures, inoculée aux cobayes, leur a donné toujours un tétanos type.

Le tétanos puerpéral est de même nature que le tétanos chirurgical. Nous l'avons montré en déterminant, chez la souris, un tétanos caractéristique par inoculation sous la peau de râclage de la muqueuse de l'utérus d'une jeune femme ayant succombé au tétanos douze jours après son accouchement.

Résistance des germes de la tuberculose dans l'eau de rivière (en collaboration avec M. CHANTEMESSE). Congrès de la tuberculose, 1888.

Dans ce Mémoire, nous avons démontré expérimentalement la possibilité qu'ont les germes de la tuberculose de se conserver longtemps dans l'eau de rivière (pendant soixante-dix jours dans l'eau de Seine stérilisée et maintenue entre 15° et 18°).

Hydarthrose blennorrhagique (en collaboration avec M. DIEULAFOY). *Gazette hebdomadaire*, 1889.

Dans un cas d'hydarthrose blennorrhagique, dont le liquide était louche et chargé de leucocytes, des examens répétés faits à l'aide de coloration et de cultures ne nous ont pas permis de déceler le moindre microbe. Nous avons, depuis, observé un fait semblable.

Etude sur l'épidémie cholérique de l'Oise en 1892 (Rapport au Comité consultatif d'Hygiène de France sur une mission remplie en cette région).

Cette épidémie dont nous avons retracé l'histoire a présenté quelques traits intéressants. Elle a éclaté en plusieurs foyers indépendants dans un petit coin isolé du département sur un rayon de 20 kilomètres. Cette petite région de l'Oise, cantonnée autour de Creil, a d'ailleurs toujours été un pays à choléra; toutes les grandes épidémies du siècle y ont fait des ravages considérables. La petite épidémie de 1892 n'était qu'un foyer secondaire de celle de la banlieue parisienne : par son aspect clinique, par sa marche, par sa façon de progresser, elle a été la reproduction de l'épidémie suburbaine. La maladie, une fois introduite en certaines localités, s'est propagée soit par la nappe souterraine et l'eau des puits, soit en suivant le cours des rivières. Cette épidémie de l'Oise a prouvé une fois de plus l'efficacité de la désinfection des locaux, des hardes, des fosses d'aisance et même des cours d'eau, lorsque ceux-ci sont assez étroits pour que leur désinfection soit possible.

Diagnostic de l'angine diphtéritique par la méthode de Roux et Yersin (en collaboration avec M. Chantemesse). *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 1890, p. 417.

Recherches expérimentales sur le traitement de la diphtérie (en collaboration avec M. Chantemesse). *Société de médecine et d'hygiène publique*, 1889.

POUMONS ET PLÈVRES

Une pseudo-tuberculose mycosique (en collaboration avec MM. Dieulafoy et Chantemesse). Congrès de Berlin, 1890.

Il est, à Paris, des gens dont la profession est de gaver les pigeons. Chez eux, il est de notion vulgaire que le gavage occasionne, à la longue, une maladie chronique du poumon. Nous avons, avec MM. Dieulafoy et Chantemesse, observé trois gaveurs atteints d'une pneumopathie dont l'évolution fut presque celle de la tuberculose pulmonaire chro-

nique. Dans aucun cas, nous n'avons trouvé le bacille de Koch dans les crachats.

Nous avons constaté, après recherches inspirées par les faits cliniques, que, chez les pigeons vendus sur les marchés de Paris et venus du Mâconnais et d'Italie sévissait une pseudo-tuberculose d'origine mycosique, déterminant le plus souvent dans la bouche une lésion localisée sous forme de nodule blanchâtre, appelée vulgairement chancre. Cette lésion se généralise fréquemment au poumon, au foie, à l'œsophage, à l'intestin, aux reins sous forme de tubercules types, qui sont infiltrés de *mycelium* d'*aspergillus fumigatus*.

Nous avons reproduit expérimentalement cette pseudo-tuberculose, et nous avons pu faire naître, suivant le point d'inoculation, toutes les formes du tubercule, notamment, la forme granulique par injection intra-veineuse et la forme infiltrée par injection intra-trachéale.

La propriété, pour l'*aspergillus*, de déterminer des lésions simulant macroscopiquement le tubercule, avait été signalée par M. Bouchard, en 1864, chez un perroquet, et Lichteim a prouvé, d'autre part, les qualités infectieuses de l'*aspergillus* injecté dans le système circulatoire.

A plusieurs reprises, nous avons constaté dans l'expectoration sanguinolente d'un de nos malades la présence fréquente de mycélium. L'inoculation d'un crachat de malade à un pigeon a produit une fois une tuberculose mycosique due à l'*aspergillus fumigatus*.

Il existe donc une tuberculose mycosique aspergillaire dont les diverses lésions histologiques sont calquées sur celles de la tuberculose commune. Cette maladie doit prendre rang à côté des pseudo-tuberculoses microbiennes à l'ordre du jour actuellement.

Notre but n'a pas été seulement d'étudier une pseudo-tuberculose mycosique intéressante au point de vue de l'anatomie pathologique : nous avons voulu appeler l'attention des médecins et des hygiénistes sur une variété rare de pneumopathie causée par la présence d'un champignon puisé soit à la surface des graines dont les gaveurs s'emplissent la bouche, soit au contact direct de la tumeur buccale des pigeons.

Depuis notre communication, des faits confirmatifs ont été publiés par Potain, Rubert Boyce, Renon, Gaucher et Sergent.

Pleurésie du stade roséolique de la syphilis (en collaboration avec M. Chantemesse). *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 1890, p. 336.

Au début de la période secondaire de la syphilis, nous avons observé dans quelques cas, du côté de la plèvre, des poussées aiguës, sèches ou

accompagnées d'épanchement quo l'on peut comparer aux synovites, ténosites et autres affections des séreuses nettement mises en lumière par M. Fournier dans le stade roséolique de la syphilis. La syphilis à sa période infectieuse pourrait donc toucher la plèvre comme le font la tuberculose, le rhumatisme ou l'infection pneumonique.

Si la pleurésie syphilitique s'observe souvent chez des malades atteints de syphilis grave précoce, le pronostic de la pleurésie en elle-même est en général bénin. La localisation pleurale est de courte durée et nettement influencée par le traitement.

Depuis notre première communication, M. Chantemesse a relaté plusieurs faits nouveaux. MM. Talamon, Rochon, G. Lyon, Preetorius, Ferraux, Brousse et Montseret (de Montpellier) ont publié des observations confirmatives.

Pleurésie purulente à streptocoques. *In* Thèse sur l'*Infection puerpérale*, p. 45.

La première observation de pleurésie purulente à streptocoques dont le pus ait été étudié bactériologiquement et expérimentalement avec déduction thérapeutique, a été publiée dans mon Mémoire sur l'*Infection puerpérale*.

Apoplexie pulmonaire miliaire. *In* Thèse sur l'*Infection puerpérale*, p. 41.

Nous avons décrit une forme spéciale d'apoplexie pulmonaire à noyaux disséminés et très petits passant facilement inaperçus dans certaines infections au milieu du poumon, et nous avons essayé de donner sa pathogénie.

FOIE

Recherches expérimentales sur les processus infectieux et dialytiques dans les kystes hydatiques du foie (en collaboration avec M. Chauffard). *Société médicale des Hôpitaux*, 17 avril 1891.

Les recherches bactériologiques si nombreuses provoquées depuis quelques années par l'étude des processus pyogènes n'avaient pas porté, sur la pathogénie de la suppuration dans les kystes hydatiques du foie. Nous avons essayé, avec M. Chauffard, de combler cette lacune,

en même temps que nous nous sommes livrés à une étude des processus dialytiques se passant dans ces kystes.

Le liquide hydatique limpide ne contient pas de micro-organismes. Il n'est pas bactéricide; il constitue, au contraire, pour les microbes un excellent milieu de culture.

Dans un cas de kyste hydatique suppuré du foie, nous n'avons pu isoler aucun microbe. Cette absence de germes ne doit pas être exceptionnelle, elle donne la raison du peu de virulence du pus hydatique souvent constaté par les chirurgiens.

Toute membrane hydatique est absolument imperméable aux microbes, qu'elle arrête comme un filtre parfait. La suppuration ne peut donc envahir la poche kystique que si ses parois ont été, au préalable, fissurées ou altérées par une périkystite suppurative.

Pas de germes microbiens dans une poche hydatique intacte. Ces germes gagnent la paroi conjonctive périkystique par voie sanguine, ou plus probablement par voie biliaire, comme l'a supposé Dupré.

Par contre, toute membrane hydatique possède un pouvoir dialytique, et nous avons établi que, si les vésicules sont plongées dans une solution de sublimé, le mercure passe dans le liquide vésiculaire.

On comprend toute l'importance de ce fait : il apporte la preuve expérimentale qu'une certaine quantité de sublimé injectée et abandonnée dans la poche-mère d'un kyste hydatique peut, par diffusion dialytique, imprégner toutes les vésicules-filles et exercer ainsi sur elles leur action parasiticide.

Dans une série d'expériences, nous avons cherché à établir quelle était la quantité de substance antiseptique nécessaire pour maintenir stérile le liquide hydatique ensemencé avec l'aureus ou le colibacille.

Pour ne parler que du sublimé, nous avons calculé que, pour empêcher toute germination hydatique dans un kyste hydatique contenant 2 litres de liquide, il faudrait environ 36 grammes de liqueur de Van Swieten.

Dans un cas de kyste hydatique suppuré de la rate, nous avons trouvé un microbe très semblable au colibacille.

Cirrhose tuberculeuse expérimentale; généralisation du processus sclérogène (en collaboration avec M. F. Bezançon). *Société de Biologie*, 29 décembre 1894.

La cirrhose tuberculeuse expérimentale n'a été produite qu'exceptionnellement chez le cobaye, par inoculation de produits tuberculeux humains, puisque l'on n'en connaissait qu'une observation publiée par

MM. Hanot et Gilbert en 1890. L'intérêt de notre cas était dans la netteté de la lésion produite, dans la nature de la graine qui avait servi à l'inoculation, dans la généralisation du processus scléreux à la rate et aux reins.

La cirrhose avait été obtenue par injection, dans le péritoine d'un cobaye, de quelques gouttes de pus provenant d'un abcès froid osseux développé chez une vieille femme de 76 ans, et présentant un degré de virulence extrêmement atténué. La cirrhose avait mis cent jours à se développer.

Macroscopiquement l'aspect du foie était granuleux. Au microscope, les grandes bandes scléreuses étaient localisées exclusivement aux espaces portes et aux fissures de Kiernan. Quelques fins tractus se détachaient seulement pour former une véritable cirrhose mono-cellulaire. Les vaisseaux biliaires portes et hépatiques des espaces n'étaient pas modifiés. C'est là un fait très important, et en raison de lésions péritonéales tuberculeuses concomitantes, on pouvait se demander si le processus cirrhotique n'était pas dans ce cas d'origine capsulaire. Notons que dans la région voisine de la veine sus-hépatique centrale, les cellules hépatiques renfermaient souvent de grosses gouttelettes graisseuses.

Les reins présentaient une sclérose péritubulaire diffuse formant de véritables nœuds en certains points. Ici, comme au niveau du foie, on ne trouvait pas de processus d'endartérite, et la sclérose ne semblait pas procéder des artères.

Abcès aréolaire du foie d'origine calculeuse (en collaboration avec M. Griffon.) *Société anatomique*, 25 janvier 1895.

Nous avons observé un cas type d'abcès aréolaire du foie, d'origine biliaire, chez une femme lithiasique. Le pus de cet abcès renfermait le colibacille.

Pathogénie des abcès du foie d'origine pyohémique. *In* Thèse sur l'*Infection puerpérale.*

Nous avons montré anatomiquement et bactériologiquement que les abcès du foie, d'origine pyohémique, débutaient en général au niveau des veines sus-hépatiques.

Lésions parenchymateuses du foie dans l'infection puerpérale. *In* Thèse sur l'*Infection puerpérale.*

J'ai étudié les différentes lésions histologiques du foie des puerpé

rales. Les lobules prennent souvent l'aspect porcin dû à une zone réfringente, fragile, qui entoure chacun d'eux. Les cellules de la périphérie du lobule sont atteintes alors de dégénérescence vitreuse ou granuleuse et non pas de dégénérescence graisseuse. Les lobules sont parfois entourés d'une zone hémorragique.

Cancer primitif du foie à forme massive avec ictère. *Bulletin de la Société anatomique*, 1887.

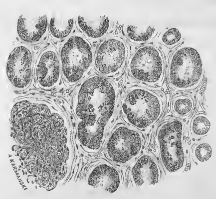
REINS

État du rein pendant l'attaque d'hémoglobinurie paroxystique essentielle (en collaboration avec M. DIEULAFOY, in *Manuel de Pathologie interne* de M. DIEULAFOY, t. III, p. 134.)

Nous avons eu l'occasion, avec notre maître M. le professeur Dieulafoy, de pratiquer une autopsie que nous croyons unique dans la science d'hémoglobinurie paroxystique essentielle avec ictère, chez une femme morte pendant la crise hémoglobinurique. Les reins présentaient une couleur sépia très marquée dans toute la substance corticale. Au microscope comme le montre la figure ci-jointe, les capillaires n'apparaissaient pas congestionnés, les glomérules étaient indemnes, les cellules troubles des tubes contournés et des branches montantes de Henle présentaient seules une infiltration hémoglobinique complète; de grosses granulations hémoglobiniques se rencontraient même dans l'air des tubes. Par contre, les cellules des tubes collecteurs ne présentaient pas trace de cette infiltration. La localisation était donc bien celle des pigments, qui, dissous préalablement dans la circulation générale sont éliminés par le rein, comme dans la célèbre expérience de Heidenain. Les artérioles étaient saines, mais le tissu conjonctif péritubulaire et périglomérulaire était faiblement sclérosé. Le léger état de souffrance du tissu conjonctif était sans doute le reliquat de l'irritation causée par les poussées hémoglobinuriques dont la malade avait souffert antérieurement.

L'aspect des éléments épithéliaux du rein dans ce fait d'hémoglobi-

nurie paroxystique était exactement celui qu'ils présentent dans les faits d'hémoglobinurie expérimentale causée par une hémoglobinhémie toxique préalable. Nous avons donc pu surprendre l'état du rein au cours de la crise paroxystique d'hémoglobinurie et les lésions trouvées



Rein hémoglobinurique.

apportent, croyons-nous, une preuve en faveur de la théorie hémoglobinhémique.

Pathogénie des néphrites à streptocoques (In Article *Streptococcie* et in thèse sur l'infection purpurale).

Les néphrites à streptocoques sont si fréquentes qu'on les retrouve à chaque pas, en pathologie rénale; on conçoit donc tout l'intérêt qui s'attache à l'étude de leur pathogénie. On a longtemps discuté sur le rôle joué par le microbe ou ses toxines. Un fait que nous avons observé, nous permet de soutenir: 1° que le streptocoque, par action directe, ne peut déterminer au niveau du rein que la congestion; 2° que les lésions inflammatoires ou dégénératives caractéristiques de la néphrite sont dues aux toxines sécrétées par ce microbe.

Chez un nouveau-né, mort deux jours après sa naissance, nous avons vu, comme nous l'avons rapporté plus haut, une septicémie à strepto-

coques se généraliser par la voie sanguine avec toute la rigueur d'un fait expérimental. La mère, atteinte d'infection généralisée à streptocoques, peu de temps avant l'accouchement, avait transmis à cet enfant, par la veine ombilicale, une injection massive de streptocoques. Tous les vaisseaux sanguins, petits et grands, du rein de l'enfant étaient très congestionnés, gorgés de globules rouges. Les streptocoques bourraient les capillaires glomérulaires et péritubulaires, au point de les mettre en évidence, comme ne l'aurait pas mieux fait la plus fine injection colorante. Ni dans les capsules de Bowman, ni dans l'aire des tubes droits ou contournés, l'examen le plus minutieux ne permit de déceler le moindre streptocoque. Ce microbe était visible seulement dans l'intérieur des vaisseaux. Tous les éléments cellulaires du rein étaient sains; les cellules glomérulaires, celles de la capsule de Bowman, l'épithélium des tubes droits et contournés étaient également en état de parfaite intégrité. Les streptocoques qui gorgeaient le rein depuis au moins deux jours n'avaient donc su produire que la congestion, et, en raison de l'intégrité des tissus, n'avaient pu franchir la voie vasculaire, pour pénétrer les tubes d'excrétion. En un mot, le rein de ce nouveau-né présentait exactement les lésions classiques du rein charbonneux décrites par M. Straus.

Par contre, lorsqu'une maladie à streptocoques, telle que l'érysipèle ou l'infection puerpérale, a duré longtemps, le rein présente des lésions histologiques diffuses et les streptocoques sont très rares sur les coupes Nous avons constaté sept fois ces altérations, à l'autopsie de treize femmes mortes d'infection puerpérale. Dans ces cas, seules les toxines, sans cesse éliminées, ont pu déterminer des lésions inflammatoires et dégénératives.

Les microbes semblent donc incapables de déterminer, par action directe, la dégénérescence des épithéliums du rein. Dans les maladies infectieuses dont le microbe se généralise par la voie sanguine aussi bien que dans celles dont le microbe reste toujours localisé, comme dans la diphtérie, les lésions épithéliales semblent dues à l'action des toxines.

Asepsie de la lithiase urinaire expérimentale. (In Communication de Tuffier *Société de Biologie*, 24 déc. 1892.)

Nous avons montré que les graviers urinaires produits par M. Tuffier dans le rein, l'urètre et la vessie des animaux, par injection sous-cutanée de corps voisins de l'acide oxalique, sont stériles aussi bien à

leur périphérie qu'à leur centre. Ce fait est un argument nouveau contre l'origine parasitaire de la lithiase urinaire.

Néphrite épithéliale par injections de toxines typhiques.— (In *Thérapeutique des maladies infectieuses* de M. Bouchard, p. 146.)

Nous avons montré que l'inoculation de cultures stérilisées du bacille d'Eberth produit sur le cobaye la dégénérescence des épithéliums du rein, en même temps que la dégénérescence graisseuse des cellules du foie.

SYSTÈME NERVEUX

Troubles trophiques liés à l'hystérie et simulant ceux d'une névrite radiculaire du plexus brachial (en collaboration avec M. Chantemesse). *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 1890, p. 268.

Depuis 1884, les travaux de M. Charcot et de ses élèves ont montré la fréquence relative des troubles trophiques dissociés, chez les hystériques. Nous avons montré que ces troubles trophiques hystériques pouvaient être associés et simuler de tous points, par leur ensemble, les troubles trophiques d'une névrite radiculaire.

Petit mal comitial. — Grandes et petites attaques d'automatisme ambulatoire (en collaboration avec M. Chantemesse). *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 1890, p. 585.

L'observation qui fait l'objet de ce mémoire concerne un homme atteint d'automatisme ambulatoire dont les grands accès, accompagnés d'inconscience absolue et de déambulation pouvaient durer jusqu'à vingt jours. Notre malade était à la fois épileptique et hystérique. Nous avons donné des arguments plaidant en faveur de la nature comitiale de son automatisme, malgré le défaut de crises convulsives. Cet homme étant militaire avait subi une punition à propos de l'un de ses accès, fait intéressant au point de vue de la médecine légale.

Cet homme souffrait en outre d'angine de poitrine dont les attaques

coïncidaient avec des accès d'asphyxie locale des extrémités. Ce fait intéresse la théorie des angines de poitrine dites hystériques. Il semble bien que, chez ce malade, des contractions vasculaires apparaissaient simultanément aux extrémités et au cœur.

Hémorragies capillaires, infiltrant toute la substance blanche des centres nerveux, chez une enfant morte de coqueluche compliquée de broncho-pneumonie. *Bulletin de la Société anatomique*, 1885, p. 76.

Nous avons étudié une complication rare de la coqueluche consistant en petits foyers hémorragiques du volume d'une tête d'épingle à celle d'un grain de blé, infiltrant toute la substance blanche des centres nerveux.

Ces hémorragies capillaires dans la coqueluche représentent une complication extrêmement rare, puisqu'elles n'étaient signalées dans aucune monographie traitant de la coqueluche. Nous les avons considérées comme de nature infectieuse, et nous avons pensé que leur rupture avait été facilitée par les quintes de toux de la petite malade.

Tétanie hystérique (observation recueillie dans le service de M. Dieulafoy).

Cette observation a fait l'objet de la thèse de Zaldivar sur la nature hystérique de la tétanie essentielle. (Paris, Steinheil, 1888.)

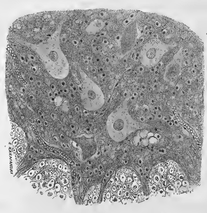
Myélites infectieuses expérimentales à streptocoques (en collaboration avec M. F. Bezançon). *Société médicale des Hôpitaux*, 18 janvier 1895.

Nous avons cherché à produire chez le lapin des myélites expérimentales, en nous rapprochant autant que possible des conditions de la clinique. Nous avons gardé en observation 116 lapins inoculés avec des streptocoques provenant des sources les plus diverses et doués des virulences les plus variées. Sept de ces animaux, soit 6 pour 100, ont présenté des paralysies variables dans leur allure clinique et apparaissant de sept jours à deux mois après l'inoculation. Dans ces sept cas, la paralysie s'est terminée par la mort. Dans deux cas, l'inoculation avait été immédiatement suivie de l'évolution d'un érysipèle intense.

Les symptômes médullaires ont apparu en général brusquement. Dans un cas, nous avons pu saisir une cause provocatrice immédiate. Un lapin mâle, inoculé depuis deux mois, avait toujours été en parfaite

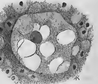
santé. On l'approche d'une femelle et il tombe brusquement en paralysie, dès son premier essai d'accouplement.

Dans quatre cas, les troubles moteurs ont revêtu l'allure d'une para-



Cellules des cornes antérieures à divers degrés de dégénérescence.

plégie flasque du train postérieur à évolution rapide, incontinence des matières, troubles respiratoires, etc. Dans deux cas, nos animaux ont présenté des contractures généralisées aux quatre membres et même à la tête qui était renversée en opistothonos; dans un cas les contractures étaient localisées à un seul côté du corps qui était courbé latéralement en arc de cercle et dans ce dernier cas, l'animal était pris à certains moments de mouvements gyratoires, ses yeux étaient convulsés en haut et présentaient des oscillations nystagmiformes verticales; la mort survint après treize jours de contractures. Dans tous ces cas, la fièvre a persisté depuis le début de la paralysie jusqu'à la mort et l'amaigrissement musculaire a toujours été très marqué.



Dégénérescence vacuolaire d'une cellule multipolaire distendue.

La moelle, examinée dans quatre cas, semble normale à l'œil nu, mais l'examen histologique décèle sur toute sa hauteur des lésions dégénératives diffuses de l'axe gris et des cordons blancs.

Les grandes cellules multipolaires de l'axe gris, surtout celles des cornes antérieures, présentent indifféremment la dégénérescence *granuleuse*, la dégénérescence *colloïde*, la dégénérescence *vésiculeuse* partielle ou généralisée. Elles prennent parfois l'apparence de gros blocs vitreux, sans prolongements et sans noyau visible; elles peuvent s'atrophier plus ou moins complètement, parfois même disparaître, et leurs loges laissées vides criblent, pour ainsi dire, de trous, certaines régions de

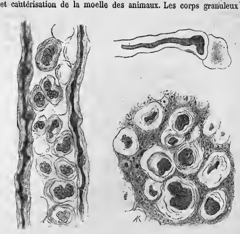


Infarctus hémorragique dans la substance grise.

l'axe gris. Les altérations sont celles déjà décrites par différents auteurs dans les myélites expérimentales. On voit de gros corps granuleux au voisinage de quelques cellules dégénérées. Les vaisseaux sont gorgés de sang, rompus sur divers points, et le parenchyme est le siège de véritables infarctus hémorragiques.

Dans la substance blanche, les lésions sont essentiellement diffuses et frappent les divers cordons. En certains points des cordons latéraux et dans la presque totalité du cordon postérieur les altérations des tubes sont confluentes et constituent de véritables lésions en foyers. Tantôt la myéline des tubes démesurément gonflée est devenue granuleuse, difficile à colorer, tantôt elle forme de grosses gouttelettes graisseuses. Le cylindre-axe irrégulièrement hypertrophié apparaît sur les coupes longitudinales, variqueux, moniliforme, renflé en massue;

souvent enfin myéline et cylindre-axe ont en partie disparu et la loge du tube très élargie semble vide. Cette hypertrophie du cylindre-axe, comparable à celle décrite par M. Gombault dans les cas de MM. Thoinot et Masselin, peut se développer très rapidement, comme l'a montré M. Joffroy, en déterminant des myélites expérimentales par traumatisme et cautérisation de la moelle des animaux. Les corps granuleux se



Cylindres-axes hypertrophiés, moniliformes, renflés en massue (Coupes transversale et longitudinale).

retrouvent en plus grand nombre que dans la substance grise, surtout à la périphérie de la moelle.

Les méninges, les racines, les ganglions rachidiens sont normaux. Les nerfs périphériques et les muscles des membres paralysés ne sont pas altérés.

Les myélites expérimentales occasionnées par le streptocoque reproduisent donc la plupart des lésions décrites dans la myélite aiguë diffuse, dite spontanée de l'homme. Il suffit de se reporter à la description donnée par M. Hayem, dans son mémoire de 1874, pour juger de l'analogie de la lésion humaine et de la lésion expérimentale.

Nous n'avons pu retrouver le streptocoque dans la moelle ni par la

culture, ni par la coloration des coupes, et cependant dans quelques cas nous avons pu l'isoler du sang et des viscères. Tout porte donc à croire que ces lésions de myélite parenchymateuse diffuse dégénérative résultent de l'imprégnation des centres nerveux par les substances toxiques d'origine microbienne.

L'étude des myélites expérimentales à streptocoques peut aider à comprendre la genèse des myélites aiguës dites primitives de l'homme. Une infection à streptocoques, peut être assez minime et assez profondément cachée pour passer inaperçue, et prêter à l'éclosion d'une myélite en apparence spontanée.

Examen de deux moelles d'érysipélateux (en collaboration avec M. Bezançon). *Société médicale des Hôpitaux*, 25 janvier 1895.

Nous avons pratiqué l'examen histologique de la moelle chez deux vieilles femmes mortes d'érysipèle de la face sans avoir présenté de symptômes médullaires. Les grandes cellules multipolaires de la substance grise avaient un aspect granuleux et leurs prolongements étaient tronqués ; c'est là il est vrai un aspect que l'on trouve souvent dans la moelle des vieillards. Par contre une lésion spéciale était celle présentée par les petits vaisseaux, qui étaient congestionnés, remplis de leucocytes et entourés sur certains points d'une diapédèse leucocytique abondante. Dans un cas, nous avons trouvé des corps granuleux dans la substance blanche. Ces altérations légères doivent en général se réparer rapidement au moment de la convalescence, mais peut-être dans certains cas, peuvent-elles avec le temps aboutir aux dégénérescences et à la sclérose.

Kyste hydatique du cerveau. Contractions hémiplégiques. Lésion du lobule paracentral. *Société anatomique*, 1885.

Hémorragie méningée sous-pie-mérienne, chez un homme de quarante-huit ans, athéromateux indemne de syphilis. Anévrysmes de la Sylvienne gauche. *Bulletin de la Société anatomique*, 1886.

Sciatique double dans le diabète sucré (en collaboration avec M. Dieulafoy). *Gazette hebdomadaire*, 1889.

DIVERS

Kyste pileux intra-cranien. Hydrocéphalie. Vestiges d'un pédicule rattachant le kyste au cuir chevelu. *Bulletin de la Société anatomique*, 1885

Ce cas unique résume en lui toute la pathogénie des kystes dermoïdes de l'encéphale.

Les vestiges du pédicule reliant le kyste du cervelet au cuir chevelu persistaient à travers les deux protubérances, séparés par une lamelle osseuse et présentaient d'une façon indiscutable et pour ainsi dire schématique le point d'origine de la tumeur.

Le cas est rapporté tout au long avec planches, dans le Traité des kystes congénitaux de MM. Lannelongue et Achard.

Des nodosités rhumatismales sous-cutanées à longue durée. *Gazette hebdomadaire*, 1883.

A côté des nodosités sous-cutanées éphémères de nature rhumatismale bien connues depuis les travaux de Féréol et de Meynet, on peut observer des nodosités durant plus de trois mois et méritant, comme nous l'avons proposé, le nom de *nodosités rhumatismales à longue durée*.

Cette persistance de certaines nodosités doit être connue afin que si, chez certains rhumatisants, on voit leur évolution se faire aussi lentement, on ne soit pas tenté d'incriminer une syphilis ou une goutte imaginaire et de méconnaître ainsi leur nature rhumatismale.

Granulations tuberculeuses très discrètes des capsules surrénales. Carie tuberculeuse des 2ᵉ et 3ᵉ vertèbres lombaires. Signes de maladie d'Addison pendant la vie. *Bulletin de la Société anatomique*, 1886.

Dans ce cas complexe les capsules surrénales ne contenaient que quatre ou cinq tubercules très petits. Une carie tuberculeuse des 2ᵉ et 3ᵉ vertèbres lombaires avec méningite paraissait expliquer la pigmentation cutanée par irritation du plexus solaire.

Adénopathie sus-claviculaire gauche, à évolution rapide, chez un cancéreux de l'estomac. Adénopathie axillaire gauche concomitante. *Société médicale des Hôpitaux*, 8 décembre 1893.

Cette observation montre que l'apparition de l'adénopathie sus-cla-

viculaire peut se faire rapidement, d'une semaine à l'autre, au cours d'un cancer de l'estomac, et qu'il faut se livrer à des examens fréquemment réitérés de la région pour dépister le ganglion dès son origine. Elle prouve enfin que l'adénopathie sus-claviculaire peut se compliquer d'adénopathie axillaire, comme l'a soutenu M. Jaccoud.

Endocardite végétante expérimentale, sans traumatisme valvulaire, par streptocoque d'origine salivaire (en collaboration avec M. F. Bezançon) *Société médicale des Hôpitaux*, 20 avril 1894.

Ayant inoculé un grand nombre de lapins avec des streptocoques de diverses provenances, nous avons vu l'un d'eux mourir par hasard d'endocardite végétante. Sur la mitrale, existait une végétation en chou-fleur, grosse comme un pois et contenant des streptocoques. L'animal n'avait subi ni traumatisme valvulaire, ni même injection intra-veineuse de la culture; inoculé dans le tissu cellulaire de l'oreille, il avait présenté un érysipèle dont il était convalescent depuis quelques jours, lorsque survinrent les symptômes d'endocardite. N'est-ce pas ainsi qu'évolue le plus souvent l'endocardite végétante humaine, celle de l'érysipèle de la face, par exemple, comme en font foi deux observations de MM. Jaccoud et d'Achalme?

Le streptocoque en cause provenait, dans notre cas, d'une bouche normale. Il était primitivement dénué d'action pathogène, et nous l'avions rendu virulent par association avec un colibacille.

Grippe, Dengue, Paludisme, Choléra, Fièvre jaune, Peste. *Traité de médecine* (tome I) de MM. Charcot, Bouchard et Brissaud.

Dans le chapitre *Grippe ou Influenza*, je me suis efforcé de faire l'histoire de la grande épidémie de 1889-1890, et j'ai consigné les diverses recherches cliniques ou bactériologiques que j'ai pu faire pendant cette pandémie. J'ai rapporté des faits de contagion évidente observés à l'Hôtel-Dieu-annexe; j'ai insisté sur l'augmentation de volume de la rate, sur l'odeur de gangrène que prend parfois l'haleine sans qu'il y ait sphacèle du poumon; sur les infections secondaires causées par le streptocoque ou le colibacille. J'ai rappelé qu'avec M. Chantemesse nous avions vu dans le sang des grippés des globules sanguins mobiles à prolongements multiples qui avaient été considérés par Klebs comme des hématozoaires. (*Société médicale des hôpitaux*, 1890.)

Enseignement de la propédeutique. *Journal des Connaissances médicales*, 1891.

Dans ce travail, j'ai fait sur l'enseignement clinique en Allemagne une étude puisée dans mes notes de voyage de médaille d'or.

Symphyse cardiaque. Athérome aortique chez un enfant de douze ans. *Bulletins de la Société anatomique*, 1886, p. 246.

Trois cas de symphyse cardiaque, publiés dans la thèse de Morel-Lavallée, 1885.

Diphtérie et paralysie diphtérique. Revue critique. *Gazette hebdomadaire*, 1889, p. 36.

Lésions du foie dans la syphilis héréditaire. Revue critique. *Journal des Connaissances médicales*, 1890.

Article « Plèvre » (Pathologie), du *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales* de Dechambre.

Divers articles de critique et d'analyse dans la *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie*.